FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

No. 1914

CONTRIBUTIUNI LA STUDIUL ICTERULUI HEMOLITIC CONGENITAL

TEZĂ

PENTRU DOCTORAT IN MEDICINĂ ŞI CHIRURGIE

Lucrare prezentată şi susţinută la 31 Mai 1923

DE

ILIE N. DUMITRU

RAMNICU-VALCEA

Librăria, Tipografia şi Legătoria de Cărţi, DUMITRU APREOTESEI & VIRGIL GRABOWSKI

1923

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

No. 1914

CONTRIBUTIUNI LA STUDIUL ICTERULUI HEMOLITIC CONGENITAL

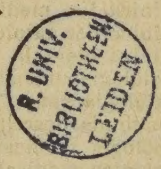
TEZĂ

PENTRU DOCTORAT IN MEDICINĂ ŞI CHIRURGIE

Lucrare prezentată şi susţinută la ..... Mai 1923

DE

ILIE N. DUMITRU



INSTITUTUL MEDICO-FARMACEUTIC
BUCUREŞTI
BIBLIOTECA CENTRALĂ
Invent. Nr. 74964

RAMNICU-VALCEA

Librăria, Tipografia şi Legătoria de Cărţi, DUMITRU APREOTESEI & VIRGIL GRABOWSKI

1923

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREŞTI

Decan : Domnul Profesor D-r THOMA IONESCU

PROFESORI TITULARI :

Clinica II-a chirurgicală	D-l Dr. *Angelescu C.*
Clinica medicală	„ „ *Athanasescu N.*
Clinica chirurgicală infantilă şi ortopedie	„ „ *Bălăcescu I.*
Anatomia patologică	
Bacteriologia şi patologia experimentală	„ „ *Babeş V.*
Istologia normală şi istogeneza	„ „ *Besnea Şt.*
Medicina experimentală	„ „ *Cantacuzino I.*
Clinica Ginecologică	„ „ *Daniel C.*
Clinica II-a medicală	„ „ *Danielopol D.*
Anatomia topografică	„ „ *Gerota D.*
Farmacia chimică şi galenică	„ „ *Georgescu N.*
Clinica şi teoria obstetricală	„ „ *Gheorghiu N.*
Anatomia topografică I.	
Clinica I-a chirurgicală	„ „ *Ionescu T.*
Clinica III-a medicală	„ „ *Ionescu D.*
Clinica III-a chirurgicală	„ „ *Juvara E.*
Clinica boalelor căilor urinare	„ „ *Jianu A.*
Farmacologia şi materia medicală	„ „ *Lalu S.*
Clinice boalelor oto-rino-laringologice	„ „ *Meţianu N.*
Clinica boalelor nervoase	„ „ *Marinescu Gh.*
Chimia analitică	„ „ *Minovici St.*
Clinica infantilă	„ „ *Manicatide M.*
Igiena şi poliţia sanitară	„ „ *Mezincescu D.*
Medicina legală	„ „ *Minovici D.*
Oftalmologia şi clinica oftamologică	„ „ *Manolescu D.*
Clinica I-a medicală	„ „ *Nanu-Muscel I.*
Clinica dermatologică şi sifiligrafică	„ „ *Nicolau St.*
Clinica mentală	„ „ *Obrejia Al.*
Fiziologia umană	„ „ *Paulescu N.*
Patologia generală	„ „ *Procra Gh.*
Anatomia descriptivă şi embriologică	„ „ *Rainer Gh.*
Zoologia medicală	„ „ *Sihleanu St.*
Bolanica medicală	„ „ *Solacolu T.*
Patologia medicală	„ „ *Thomescu I. Th.*
Terapeutica exgerimentală	„ „ *Theohari A.*
Analiza alimentelor şi băuturilor	„ „ *Vintilescu I.*

PROFESORI AGREGAŢI :

Medicina operatoare	D-l Dr. *Constantinescu C.*

JURIUL DE PROMOŢIUNE :

Preşedinte, D-l Profesor **Ionescu D.**

Membrii : (D-l Profesor *Lalu S.*
(D-l Conferenţiar *Simici D.*

Suplinitor, Docent Dumitrescu Mante

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului şi nu are a exprima nici aprobare, nici dezaprobare.

INTRODUCERE

Noţiunile pe cari le avem despre icterul hemolitic sunt de dată relativ recentă, căci termenul însuşi a fost de curând introdus în ştiinţă. Se ştie că istoria acestui syndrom începe dela 1900 cu memoriul lui Minkowski şi este continuată cu publicaţiunile lui Bettmann, von Krannhals şi cele ale şcoalei franceze. Or, acesteia depe urmă revine meritul de a fi explicat şi coordonat faptele observate şi descrise de către autorii germani; lui **Chauffard** *şi* **Widal,** *iar mai pe urmă elevilor lor, revine meritul de a fi pus în evidenţă existenţa unei fragilităţi globulare, iar mai târziu a unor hemolizine libere în plasma sângelui, permiţând astfel recunoaşterea în practică a trei forme clinice de icter hemolitic:*

a) icterul hemolitic congenital;
b) icterul hemolitic câştigat;
c) icterul hemolizinic.

Lucrările şcoalei franceze au consacrat definitiv existenţa syndromului icter hemolitic; întrucât priveşte însă patogenia sa nu s'a ajuns până în prezent la un acord cu tot numărul mare de cercetări la care a dat loc. Concepţiunea **unicistă** *a procesului hemolitic, admisă de către Chanffard, face însă pe măsură ce timpul trece numeroşi adepţi, iar o serie întreagă de cercetări recente: anatomo-histologice, experimentale, clinice şi terapeutice dovedesc tot mai mult rolul jucat de splină în patogenia acestui syndrom.*

Etiologia icterului hemolitic este departe de a fi lămurită, căci numeroase sunt cazurile în cari cercetările cele mai minuţioase nu au putut da nimic în vileag. Dar dacă pentru icterul hemolitic câştigat şi icterul hemolizinic au fost invocate o serie

*întreagă de infecţiuni şi intoxicaţiuni, forma congenitală a acestui syndrom a fost atribuită de Chauffard la două infecţiuni cronice: **sifilisul şi tuberculoza.***

Se ştie că dintre cele două forme clinice de icter hemolitic prin fragilitate globulară, forma congenitală este cu mult mai rar întâlnită; cercetând literatura medicală română nu am găsit publicată decât o singură observaţiune clinică, acea a D-lui D-r C. D. Constantinescu (Revista ştiinţelor medicale No. 2, 3, 4 din 1916). M'am adresat clinicilor şi celorlalte servicii de boale interne din capitală, dar întâmplarea a făcut ca nici un atare caz să fi fost observat în decursul vremii.

Am avut de curând ocaziunea să examinez şi să studiez un caz de icter hemolitic congenital în serviciul Medical A din spitalul militar „Regina Elisabeta". Mi-am propus să-l fac cunoscut ca o mică contribuţiune la studiul clinic al acestei forme de icter hemolitic, căci se prezinta sub o înfăţişare deosebită, cercetările biologice aplicate în acest caz n'au confirmat etiologia admisă de către Chauffard, iar aplicarea unora dintre procedeele în vigoare pentru determinarea funcţiunilor ficatului au dovedit o uşoară insuficienţă a acestui organ, permitându-mi astfel să discut o chestiune mult controversată în ultimul timp: rolul ficatului în patogenia icterului hemolitic.

Dupe o privire generală asupra studiilor până în prezent publicate asupra icterilor hemolitice voi expune observaţiunea clinică personală, socotind că la lumina celor d'întâi, particularităţile clinice ale cazului observat voi fi mai bine şi cu mai multă uşurinţă scoase în evidenţă. Concluziunile vor fi expuse cu rezervă nu numai din cauză că lucrarea se bazează pe o singură observaţiune clinică personală, dar şi din cauza delicateţii chestiunilor tratate, cari au format obiectul a numeroase discuţiuni contradictorii, cât şi din pricina valorii relative a diferitelor procedee de laborator întrebuinţate în clinică.

Există o tradiţiune, acea de a mulţumi cu ocaziunea susţinerii tezei tuturor acelora cari au contribuit într'un fel sau altul la ajungerea ţelului propus; mă voi supune cu plăcere, iar dacă numărul lor mare nu-mi îngădue să le citez numele la toţi, îi rog să mă creadă că sentimentele de recunoştiinţă pe cari le port vor fi deapururi săpate în sufletul meu. Nu pot

însă să nu înscriu aici numele tutorelui meu, Ministerul de Războiu, care mi-a acordat mijloacele materiale pentru continuarea studiilor în momentele aşa de grele prin cari trecem încă şi nici pe acelea ale d. d. profesor D-r D. Ionescu şi medic Colonel D-r C. D. Constantinescu, celui dintâi mulţumindu-i între altele şi pentrucă a aceptat presidarea comisiunei pentru susţinerea lucrărei inaugurale, iar celui de al doilea, în serviciul căruia am funcţionat efectiv ca intern în ultimii doi ani, pentru încredinţarea subiectului de teză şi pentru toată bunăvoinţa şi interesul pe cari mi l'a arătat în decursul acestor ani.

Părinţilor mei dragoste şi recunoştiinţă.

Prietinîlor şi colegilor amintiri plăcute.

CAP. I.

CONSIDERAȚIUNI GENERALE asupra ICTERILOR HEMOLITICE

I) **Clasificare. Simptomatologie.** Icterile hemolitice sunt datorite distrugerei anormale și excesive a globulelor roșii ; ele constituesc un grup aparte în cadrul syndromului *icter,* fiind cu totul diferite de icterile bilifeice și hepatice, adică de acelea datorite obstrucției căilor biliare, ori alterațiunei celulelor hepatice, care impiedecă eliminarea diferitelor elemente constitutive normale ale bilei.

Dacă admitem ca definițiune a termenului *syndrom,* un complex simptomatic datorit unor cauze variate și capabil să ia înfățișeri clinice diferite, această expresiune se aplică icterilor hemolitice, căci hemoliza s'a văzut apărând în condițiuni deosebite, iar dacă aspectul clinic al acestor ictere prezintă un fond comun, numeroase sunt formele descrise în raport cu evoluțiunea clinică, ori predominarea unora dintre simptomele prin cari se manifestă.

De fapt, ori care ar fi caracterele diferențiale ale diferitelor forme de icter hemolitic descrise, origina lor comună, *hemoliza,* face ca fondul lor, simptomele proprii și caracteristice, să fie aceleași, cu deosebire numai în intensitatea lor.

Aceste ictere sunt însoțite de anemie, iar în urină nu se găsesc săruri și pigmenți biliari, ci numai urobilină ; materiile fecale nu sunt decolorate și simptomele de cholemie lipsesc ; hipertrofia splinei este mai întotdeauna întâlnită. Caracterul important al acestor ictere este mai ales

tras din examenul hematologic care dovedeşte existenţa unei fragilităţi globulare, iar alteori a unor hemolizine, şi întotdeauna o reacţiune a măduvei manifestată prin: hematii granuloase, policromatofilie, reacţiune mieloidă etc..

Nu voi expune aici metodele întrebuinţate în clinică spre a recunoaşte diferitele modificări patologice constatate la examenul hematologic; cum însă cercetarea fragilităţii globulare prezintă un interes deosebit, semnalez că, dintre numeroasele procedee tehnice preconizate: serul antihuman şi serul de ţipar, extractul de lipitori, adăogirea de acid carbonic ori utilizarea veninului de cobra sau a saponinei, determinarea rezistenţei globulare la soluţiile izotonice de clorur de sodiu este metoda cea mai practică şi singura aproape unanim întrebuinţată în examenele clinice, cu condiţiunea însă de a nu se acorda cifrelor obţinute decât o valoare relativă şi ţinând seamă că rezistenţa hematiilor faţă de alte substanţe hemolizante poate să fie diferită.

Două sunt formele clinice ale icterului hemolitic stabilite dupe caracterele hematologice sau clinice constatate: a) icterul prin fragilitate globulară şi b) icterul hemolizinic, primul cuprinzând: 1) icterul hemolitic congenital şi 2) icterul hemolitic câştigat. Tabelul alăturat va rezuma caracterele lor diferenţiale:

Icterul hemolitic congenital	Icterul hemolitic câştigat	Icterul hemolizinic
Boala adeseaori hereditară ori familială.	Boală dobândită obicinuit la vârsta adultă.	Apare vârsta adultă.
Coloraţiunea tegumentului mai mult icterică decât anemică.	Coloraţiunea tegumentului m. mult anemică şi decoloraţia mucoaselor foarte pronunţată.	Anemia adeseaori foarte intensă.
Ficatul normal. Splina mult mărită de volum.	Splenomegalia mai puţin pronunţată.	Normale ori mărite de volum.
Evoluţiunea lentă, cronică.	Evoluţia întreruptă de crize în timpul cărora anemia şi icterul se agravează.	Durata trecătoare.
Starea generală a bolnavului f. bună.	Starea generală asemuitoare celei din anemia pernicioasă.	Starea generală este atinsă.
Rezistenţa globulară foarte diminuată.	Rezitenţa m. puţin diminuată, constatabilă numai prin deplasmatizarea hematiilor.	Normale.

Icterul hemolitic congenital	Icterul hemolitic câştigat	Icterul hemolizinic
Diminuarea diametrului mijlociu al hematiilor (microcitemie).	Mărirea diametrului mijlociu al hematiilor (macrocitemie.	Macrocitemie.
Auto-aglutinarea hematiilor absentă.	Auto-aglutinarea hematiilor există.	Absentă.
Hematii granuloase 15—30%.	Hematii granuloase 10—20 %	Hematii granuloase 2—5 %
Reacţiunea mieloidă mai puţin pronunţată ca în forma câştigată.	Reacţiunea mieloidă foarte pronunţată.	Poate fi uneori intensă Propietăţi hemolitice ale serului (auto şi mai ales izo-lizine) constante sau apărând sub influenţa frigului.

Dar dacă cele trei forme de icter hemolitic descrise prezintă caractere cari permit de a le deosebi, iar evoluţia, prognosticul şi tratamentul lor este diferit, Chauffard a insistat asupra *cazurilor de trecere,* cari nu intră, ori sunt rebele oricărei clasificări. Aşa, autorul citează un caz în care unele caractere făceau să se creadă că este vorba de un icter hemolitic congenital pe când altele impuneau existenţa unui icter hemolitic câştigat, iar hemolizinele libere din plasma sângelui stabileau existenţa unui icter hemolizinic!. Gilbert a arătat mai târziu relaţiunile cari ar exista nu numai între diferitele forme de icter hemolitic, dar şi între acestea de pe urmă şi icterile acholurice cari apar în infecţiuni, intoxicaţiuni şi diferite leziuni ale ficatului. In cadrul acestor ictere descrise pe vremuri sub numele de *hemafeice* (Gübler), a căutat să introducă Gilbert, între altele, cholemia familială şi icterul cronic splenomegalic.

Brulé reluând pe alte baze studiul icterilor, combate însă opiniunea exprimată de către Gilbert. Dupe acest autor icterile acholurice sunt în majoritatea cazurilor ictere hepatice, iar dacă faptele experimentale dovedesc că aceaş cauză poate să determine apariţia unui icter hemolitic sau hepatic, ori că aceste două ictere să coexiste, dovadă experienţele lui Fiessinger şi Lyon Caen, ori cele ale lui Widal şi ale elevilor săi, frequenţa acestei asociaţiuni nu poate să fie determinată în lipsa unor caractere clinice şi hematologice particulare. Asociaţiunea anemiei şi a icterului

nu este suficientă spre a stabili diagnosticul de icter hemolitic. Icterul hemolitic constitue deci un grup aparte în cadrul syndromului icter.

Numai că, deosebirea stabilită prin examenul clinic a dat loc la numeroase cercetări experimentale privitoare la modul de producere al acestui icter şi, dupe cum se va vedea, patogenia syndromului continuă încă că fie mult desbătută.

* * *

II) **Patogenie.** Toate simptomele icterilor hemolitice sunt atribuite *hematolizei*, adică distrugerei globulelor roşii cu punerea în libertate a hemoglobinei, ori reacţiunii consecutive a organismului. Unde şi sub ce influenţă se produce însă hematoliza?

Banti este cel d'intâi autor care, încă din 1895, a arătat că splenectomia practicată la câine face ca animalul să fie mai rezistent la unele substanţe toxice. Pugliesi şi Luzzati au demonstrat mai în urmă că aceaş operaţie practicată la câini cu fistule biliare determină micşorarea cantităţii de bilirubină secretată în mod normal. Ei au tras concluzia că splina joacă un rol în hematoliză, iar cercetările ulterioare au explicat această acţiune a splinei prin existenţa unor corpi antihematici, cari prin analogie cu bacteriolizinele au fost numiţi *hemolizine*.

Numeroşi sunt cercetătorii cari au căutat să determine existenţa şi locul de formare al hemolizinelor. Korschun şi Morgenroth credeau a le fi dovedit prezenţa în toate viscerele, dar Lavaditi a arătat că nu era vorba decât de produşi de autoliză: amino-acizi, acizi graşi şi săpunuri. Două sunt însă organele cari, dupe Nolf, fac excepţie dela această regulă: splina şi plămânul. Totuşi experienţele lui Nolf fiind reluate, mulţi autori au contestat rezultatele, iar dacă Gilbert, Chabrol şi Benard admit existenţa hemolizinelor splenice, Achard. Foix şi Salin socotesc mai de grabă că hemoliza este datorită nu unor substanţe specifice, ci săpunurilor şi lipoizilor, cari se găsesc întotdeauna în splină. Dupe Gilbert şi elevii săi, ca şi dupe Chau-

ffard, hemolizinele splenice ar exista însă şi ar distruge în acest organ hematiile îmbătrânite, iar în stări patologice şi-ar mări activitatea, determinând o hiperhemoliză intraorganică, ori liberând hemolizine în plasma sângelui unde se pot regăsi libere or fixate pe globulele roşii. De aci diferitele modalităţi ale hemolizei: intra-splenică, prin fragilitate globulară sau prin agresiune celulară în raport cu cantitatea anticorpilor secreaţi şi revărsaţi.

După teoria mai sus expusă rolul splinei în determinarea icterului hemolitic este primordial, toate celelalte simptome nefiind decât secundare şi consecutive fie hematolizei, fie reacţiunei organismului. Patru ordine de cercetări sunt aduse în sprijinul acestei opiniuni 1) Leziunile anatomo-patologice dovedesc o congestie a cordoanelor lui Bilroth, care dupe Ménètrier şi Gauckler sunt dovada unei supraactivităţi a splinei; 2) în chip experimental intoxicaţiunile prin toluilendiamină pun în evidenţă în splină existenţa unor granulaţiuni hemoglobinice extra-celulare, cari nu se pot explica decât prin prezenţa hemolizinelor splenice; 3) clinica dovedeşte adeseaori că splenomegalia precedă celelalte simptome; 4) splenectomia recomandată ca tratament de către Banti şi aplicată de atunci în numeroase alte cazuri face să dispară nu numai icterul, dar şi fragilitatea globulară.

Dar cu toate că argumentele par a fi convingătoare şi deşi la teoria de mai sus, care reduce procesul patogenic la existenţa hemolizinelor, s'au raliat numeroşi autori, sunt încă alţii cari neagă splinei rolul primitiv în determinarea icterilor hemolitice. Aşa, dupe Widal, Abrami şi Brulé splenomegalia este un fenomen banal şi se poate întâlni în urma orcărei distrugeri mai mari de globule roşii; ea se observă şi dupe crizele de hemoglobinurie, iar Lesné şi Ravaut au reprodus-o la animale în urma injecţiilor cu apă distilată ori cu săruri globulicide; splenomegalia poate apoi să nu existe, iar în icterile hemolitice câştigate îşi reia adeseaori dimensiunile normale dupe crizele de deglobulizare; în sfârşit dupe Vaquez şi Giroux, congestia splenică şi reacţia macrofagică nu sunt nicidecum indiciul

unei splenohemolize, ci mai degrabă reflectul unei exagerări a funcţiunilor normale ale splinei. Cât priveşte fragilitatea globulară ea este datorită în forma congenitală unei distrofii native a hematiilor transmisibilă hereditar pe când în forma câştigată ea nu poate să fie atribuită decât unui proces toxic de origină endo — sau exogenă ; lipsa substanţei hemolitice din plasmă este datorită fixărei ei pe hematii, ori poate faptului că fiind în mică cantitate exercită o acţiune foarte lentă asupra globulelor roşii.

Intr'un recent şi foarte interesat studiu : „Les phénomènes de dèstruction cellulaire", 1922, Louis Bory expune într'un capitol noţiunile noi asupra hemolizei. Dupe acest autor *hemolizinele* sunt la baza mecanismului de distrugere al globulelor roşii. Aceşti anticorpi nu ar fi însă fabricaţi de către splină, ci ar rezulta din însăşi distrugerea globulelor roşii, care pune în libertate o endotoxină ; ea se uneşte cu unul din componenţii complimentui, care se găseşte şi în stare normală în organism, constituind o substanţă *sensibilizatrice* sau *amboceptor*. Acţiunea acestei de pe urmă substanţe nu este însă posibilă decât în prezenţa altor doi componenţi ai *complimentului,* care la rândul său are de origină albumina din hematii şi în parte numai pe acea din leucocite.

Dupe Bory hematiile fragile din icterul hemolitic congenital şi câştigat — congenital fragile în primul caz, şi acidental în cel de al doilea caz, prin substanţele toxice şi parazitare — se distrug mai cu uşurinţă în splină, organul care şi în stare normală are drept rol principal distrugerea hematiilor slabe şi îmbătrânite, dar endotoxina lor este neutralizată de *anti-hemolizină,* cel de al treilea element al complexului hemolitic, pe măsură ce se formează ; din potrivă, în icterul hemolizinic, datorit unei distrugeri globulare masive în afară de organele cari sunt preparate şi au drept scop hematoliza, liberarea endotoxinelor dă loc la formarea de hemolizine aşa dupe cum acestea de pe urmă pot lua naştere şi în mod experimental în urma injecţiilor de globule roşii. Dece însă în icterile hemolizinice nu se întâlnesc decât excepţional auto hemolizinele şi în

mod curent numai izohemolizinele? Pentrucă în cazul al doilea globulele sunt *synetizate,* obişnuite cu acţiunea toxică a plasmei, pe când cele ale unui individ sănătos, nu. Ori, auto-hemolizinele nu se observă decât atunci când anticorpii s'au format repede şi au invadat plasma, surprinzând hematiile neobişnuite, a-synetizate acţiunei lor.

Dar dacă teoriile până aci expuse admit existenţa icterului hematogen, în discuţiune nefiind decât locul şi modalitatea hemolizei, o altă teorie şi-a făcut drum în ultimul timp: *teoria hepatică a icterilor hemolitice.* Ea are la obârşie icterul hemolitic experimental produs prin diferite substanţe şi în special prin toluilen-diamină. Ori, se ştie că această substanţă, care nu are nicio acţiune *in vitro* asupra globulelor roşii, determină *in vivo* o distrugere sau o fragilitate globulară însoţită de toate simptomele caracteristice icterului hemolitic. Cum lucrează însă această substanţă toxică? Dupe Lapicque şi Vast micşorând rezistenţa globulelor roşii, cari sunt distruse în urmă în splină şi în ficat. Gilbert şi Chabrol cred însă că toxicul are acţiune asupra splinei, mărindu-i puterea auto-hemolitică normală, fragilitatea globulară fiind consecutivă şi datorită fixărei pe hematii a hemolizinelor splenice. Această opiniune a fost însă viu discutată şi neacceptată de către Widal, Achard şi elevii lor. Parisot reluând ulterior experienţele a confirmat opiniunea lui Lapicque şi Vast, dar a insistat asupra faptului că o fragilizare reală a hematiilor poate să nu fie pusă în evidenţă prin soluţiunile izotonice. Un interes deosebit prezintă însă experienţele lui Ioannovicz şi Pick.

Aceşti de pe urmă doi autori încercând puterea hemolitică a diferitelor extracte de organe dela animalele intoxicate prin toluilendiamină, au conchis la rolul de căpetenie al ficatului în turburările hemolitice observate. Dar dacă în intoxicaţiunile acute extractul de ficat este foarte hemolitic şi autorii pun această acţiune pe seama exagerării funcţiunei auto-hemolitice a acestui organ, în intoxicaţiunile sub-acute şi cronice această putere hemolitică slăbeşte, ori dispare, şi acest fapt este datorit *degenerării grase a ficatului,* dupecum o dovedeşte între altele şi

existenţa unui produs care poate fi identificat cu acizii: palmitic, stearic şi oleic, cari iau naştere în fenomenele de autoliză, Or, în chiar intoxicaţiile subacute şi cronice prin toluilen-diamină icterul hemolitic experimental este întotdeauna provocat. De aci noua teorie hepatică a syndromului icter hemolitic: leziunile celulelor hepatice privând organizmul de mijloacele de protecţie, de *anti-hemolizina* fabricată în acest organ, dupe cum o dovedeşte între altele experienţele lui Nolf făcute pe epurele de casă: auto-hemoliza în urma suprimărei ficatului.

Sunt însă şi aite v a r i a n t e ale teoriei hepatice: Naunyn şi dupe el Dietrich Gerhardt cred în existenţa unei *cholangii*, ea însăşi consecutivă infecţiunii sau intoxicaţiunii de origină intestinală; Eppinger, reluând opiniunea exprimată de către Aschoff, dupe care aparatul *reticulo-endotelial* joacă un rol important în transformarea hemoglobinei în bilirubină, susţine o teorie *hepato-lienală* a icterului hemolitic: insuficienţa celulei hepatice atinsă într'unul sau ambii săi poli (vascular sau biliar) determină reţinerea în sânge a pigmenţilor fabricaţi de splină, de celulele lui Kupffer şi chiar de celulele hepatice; Fischer atribue şi el icterul hemolitic unei dys — sau hiperfuncţionării a aparatului reticulo-endotelial, explicând în acest chip ameliorarea iar nu vindecarea icterului în urma splenectomiei, dar Moose, într'un studiu recent apărut în 1921 admite hiperhemoliza primitivă cu turburare secundară a aparatului reticulo-endotelial; în sfârşit Hans Hirschfeld crede în existenţa unei strânse relaţiuni între ficat, splină, ganglionii limfatici şi măduva oaselor, iar Kraus, Ascher şi Dubois în antagonismul dintre splină şi corpul tiroid, cel d'intâi fiind un inhibitor, iar cel de-al doilea un excitant al maduvei oaselor.....

Că vom admite una sau alta dintre teoriile expuse, la lumina lor simptomele esenţiale ale icterilor hemolitice pot să fie interpretate. Nu mă voi ocupa de splenomegalie, care a format deja obiectul diferitelor discuţii, ci numai de *anemie* şi *icter*, ambele simptome datorite distrugerii globulelor roşii şi

punerii în libertate a hemoglobinei. Dar dacă intensitatea celui d'întâi este în raport cu hemoliza şi starea organelor hematopoetice, urobilina care determină icterul special din acest syndrom este considerată ca un produs *atoxic* şi *eliminabil,* al cărui loc de formaţiune continuă încă să fie discutat. Cercetările lui Hymans van den Bergh nu au limpezit chestiunea n a t u r e i acestui pigment, căci reacţiunea indirectă şi lentă găsită şi în cazul nostru este atribuită unui proces fizico-chimic, consistând în fixarea pigmentului pe substanţele proteice din plasmă. Nu se poate susţine prin urmare teoria hepatică a icterului hemolitic pe baza acestei reacţiuni, care se credea că poate deosebi bilirubina de pigmenţii formaţi de celulele lui Kuppfer şi celulele hepatice.

Cercetările şcoalei franceze d o v e d i n d în m o d peremtoriu hemoliza extra-vasculară au lăsat de mult să se întrevadă pe lângă hemoliza din interiorul splinei pe acea care se produce în sistemul circulator ; dacă însă această concepţiune întărită şi prin experienţele lui Whipple şi Hooper, cari au arătat că excluzia ficatului nu împiedecă formarea pigmenţilor, a constituit un mare progres, ne mai acordându-se ficatului rolul exclusiv ce i se atribuia în producerea pigmenţilor biliari, nu este mai puţin adevărat că cercetările din ultimul timp atribue încă acest rol celulelor lui Küpffer, cari împreună cu celulele endoteliale din splină constituesc *aparatul reticulo-endotelial.* Ori, icterul acholuric constatat în syndromul icter hemolitic este datorit hemolizei şi transformărei hemoglobinei în urobilină ; se înţelege atunci că dacă această transformare se face nu numai în splină, dar şi în restul organismului — inclusiv celulele lui Küpffer, se poate admite ca uneori icterul să fie atribuit în parte şi unei turburări în funcţiunea excretoare de bilirubină a ficatului, care are drept consecinţă retenţia şi transformarea pigmenţilor în urobilină.

* * *

III) **Etiologie.** Infecţiunile, infoxicaţiunile şi auto-intoxicaţiunile sunt la origina icterilor hemolitice. O distincţiune s'a făcut însă în ultimul timp din punct de vedere

etiologic între diferitele forme ale acestui syndrom clinic. Aşa, pe când icterul hemolitic congenital ar recunoaşte drept cauză numai sifilisul şi tuberculoza, icterul hemolitic câştigat şi cel hemolizinic ar aparea în cele mai deosebite infecţiuni şi intoxicaţiuni : pneumonia, febra tifoidă, streptococia, infecţiunile prin bacillus perfringens, paludismul, sifilisul în p e r i o a d a secundară, tuberculoza în evoluţie ; ankylostomiaza, botriocefaloza ; choloroformul, saturnismul, iar printre intoxicaţiunile endogene cele de natură gastro-intestinală ori consecutive leziunilor cirotice ale ficatului. Nu voi insista decât asupra cauzelor icterului hemolitic congenital, cadrul în care intră observaţiunea clinică personală.

Se atribue lui Hayem meritul de a fi atras atenţia asupra originei sifilitice a icterilor hemolitice congenitale cu toate că observaţiunile sale clinice au fost publicate sub denumirea de icter cronic splenomegalic. Vaquez şi Giroux au dovedit însă în urmă că în acele cazuri era vorba de forma congenitală a icterului hemolitic... Mai târziu, în 1913, Edmond Fournier şi Joltrain au publicat un caz tipic de icter hemolitic congenital a cărui natură sifilitică era indiscutabilă. Tratamentul specific aplicat în acel caz nu a avut însă influenţă asupra fragilităţei globulare. La un an mai în urmă, în 1914, Chauffard reluând studiul acestei forme de icter în No, 1 din „Annales de medecine", susţine aceaş etiologie. Dar, după acest autor, nu orce sifilis poate fi în cauză, ci numai sifilisul atenuat şi latent, iar condiţiunea cea mai prielnică dezvoltării lui se întâlneşte la descendenţii sifiliticilor când apare „sub aspectul unei distrofii speciale, transmisibilă prin ereditatea unui caracter câştigat", comparabilă cu stenoza mitrală care apare în aceleaş condiţiuni. Dupe Chauffard însă nu ar fi numai infecţiunea sifilitică care se găseşte la origina syndromului clinic, ci şi tuberculoza. Dar, ca şi în cazurile de sifilis, nu orice tuberculoză poate să determine icterul hemolitic congenital. Această depe urmă formă spre deosebire de i c t e r u l hemolitic câştigat nu se întâlneşte decât la descendenţii tuberculoşilor sau în c a z u r i l e de tuberculoză atenuată. De aci necesitatea de a se recurge la metode

biologice spre a pune în evidenţă cele două infecţiuni: sifilisul şi tuberculoza, singurele pe cari autorul le admite drept cauză a formei clinice de icter de care ne ocupăm.

Se ştie că sub numele de reacţiunea lui Herxheimer s'a descris reacţia inflamatorie care se produce în ţesuturile sifilitice sub influenţa tratamentului specific. Această reacţiune se produce nu numai în manifestaţiunile exterioare, dar şi în leziunile sifilitice viscerale unde se trădează prin mărirea organului sau exacerbarea simptomelor prezentate. De această reacţiune s'a servit Chauffard căutând să o provoace prin injecţiuni cu neosalvarsan sau prin inoculare de tuberculină. Ori, în cazurile pozitive bolnavul prezintă febră, hemoliza devine mai acentuată, iar simptomul cel mai manifest este mărirea de volum a splinei, care indică reacţia Herxheimer petrecută în acest ultim organ.

Reacţiunea pozitivă în urma cuti — sau intradermoreacţei la tuberculină indică natura tuberculoasă a syndromului, iar acea pozitivă în urma injecţiunei cu neosalvarsan natura sa sifilitică, Neapărat că spre a se produce reacţia, trebue ca splina să fi fost d'inainte senzibilizată, atinsă de infecţiunile semnalate, şi autorul trage din această probă şi o altă concluzie privitoare la patogenia icterului hemolitic: origina sa splenică.

In sprijinul originei sifilitice a icterului hemolitic congenital Chauffard citează cazul unei familii în care trei membri examinaţi prezintau reacţia la tuberculină negativă în vreme ce Wassermann-ul şi reacţia la injecţia intravenoasă de neosalvarsan erau pozitive; apoi observaţiunea unui tânăr de 22 ani la care injecţia de neosalvarsan a provocat de asemeni reacţia, dar la care mărirea fragilităţii globulare nu a coicidat cu splenomegalia. Intru cât priveşte origina tuberculoasă a unora dintre cazuri Chauffard citează de asemeni trei observaţiuni — dintre care una privitoare la un român adult — la care injecţia cu tuberculină a fost pozitivă, pe când reacţia la neosalvarsan nu a determinat nici o modificare a fragilităţii globulare şi a splinei.

D-l D-r C. D. Constantinescu în observaţiunea sa publicată în „Revista ştiinţelor medicale", 1916, atrăgea

atenţiunea asupra acestui fapt, că deşi diagnosticul de icter hemolitic congenital era neîndoelnic în acel caz, atât reacţiunea la tuberculină cât şi reacţia la neosalvarsan au fost negative. D-sa nu confirma deci vederile exprimate de Chauffard privitoare la etiologia acestei forme de icter hemolitic; observaţiunea noastră personală pledează în acelaş sens, ambele elemente etiologice fiind eliminate.

Cap. II

OBSERVAŢIUNEA CLINICA

Soldatul N. E. în vârstă de 23 ani, intrat în serviciul medical „A" din spitalul militar „Regina Elisabeta" în ziua de 11 Noembrie 1922. Este trimes cu diagnosticul de splenomegalie şi anemie.

Declară că se ştie bolnav de copil, iar părinţii săi i-ar fi spus că dela naştere a prezintat o coloraţiune gălbue a pielii şi conjunctivelor, care uneori devenea mai pronunţată. A fost de atunci examinat de către mai mulţi medici, cari ar fi constatat şi o mărime a splinei. Dat la şcoală colegii săi ar fi remarcat coloraţiunea sa gălbue. De altminteri nu putea urmări jocurile ca şi ceilalţi, căci de îndată ce se obosea avea dureri în hipohondrul stâng şi nu odată în urma oboselilor mai mari era nevoit să lipsească dela şcoală, simţindu-se slăbit şi trebuind uneori să păstreze chiar patul din cauza fiorilor de frig şi căldurei pe care o avea. Aceaş stare mai în urmă şi a observat că mai întotdeauna în condiţiunile de mai sus coloraţiunea sa icterică devenea mai intensă, dar na-şi reaminteşte să fi observat vreodată scaunele decolorate.

La vârsta de 4 ani ar fi suferit de febră tifoidă, iar în covalescenţă a avut o pleurezie exudativă dreaptă pentru care i s'ar fi făcut două toracenteze, extrăgându-i-se însă o mică cantitate de lichid... In iarna anului 1916 a suferit de reumatism; toate articulaţiile erau dureroase, iar cele ale genunchilor şi tibio-tarsiene erau şi tumefiate. S'a tratat îndelung. Dela vârsta de 15 ani are palpitaţiuni, cari se ivesc mai ales în urma oboselilor şi emoţiei. La vârsta de 21 ani a suferit de scarlatină şi în vara aceluiaşi an de oreillons. Căsătorit are o fetiţă de 7 luni care ar avea o coloraţiune gălbue a conjunctivelor şi a pielii.

Părinţii săi trăesc: mama este sănătoasă, iar tatăl suferă de aortită cronică însoţită de hipertensiune arterială dupe cum am avut ocaziunea să ne convingem personal. Au fost 6 fraţi: patru fete şi doi băeţi, dar mama sa ar fi avut şi două avorturi. Toţi fraţii sănătoşi, ei şi copii lor. Nimeni alt în familie nu prezintă icter.

La intrarea sa în serviciu temperatura normală. Ceea ce ne atrage atenţiunea este constituţia sa debilă şi splenomegalia asupra căreia insistă bolnavul. Nu prezintă decât o uşoară colorăţiune subicterică a conjunctivelor. Urina în cantitate normală, nu prezintă pigmenţi şi săruri biliare, dar conţine un uşor exces de urobilină.

Materiile fecale sunt colorate şi se decelă prezenţa stercobilinei şi sărurilor biliare, iar proba hemoconiilor este pozitivă. Pulsul normal ca frequenţă şi intensitate. N'are prurit. Se plânge de dureri în hipochondrul stâng, care apar în urma oboselilor, şi declară că a fost trimis în serviciu spre a fi ţinut în observaţie, starea sa generală nepermiţându-i de a suporta greutăţile serviciului militar.

Obiectiv se constată: uşoară submatitate la baza feţei posterioare a hemitoracelui drept, începând de sub vârful omoplatului; vârful cordului în spaţiul a V-lea intercostal, iar la auscultaţie la nivelul orificiului aortic: uşor suflu sistolic şi un intens suflu diastolic, aspirativ, având maximum de intensitate la apendicile xifoid; splina este foarte mult mărită şi palpabilă în abdomen: matitatea splenică începe pe linia axilară dela coasta VIII-a şi se continuă până spre creasta iliacă, iar polul anterior este numai la două laturi de deget în afara liniei abdominale mediane; ficatul are dimensiunile normale; în urină în afară de urobilină în exces nu se constată nici un produs anormal; sensibilitatea şi reflexele tendinoase normale.

Încă cu mult înainte de a intra în spital bolnavul declară că a consultat numeroşi medici şi că a fost examinat printre alţii şi de către d. d-r Lupu, care bănuind afecţiunea de care este atins, l'a trimes la laboratorul Pasteur spre a-i se practica examenul hemotologic al cărui rezultat este cuprins într'o serie de buletine purtând datele de 16 August 1920, 16 Martie 1922 şi 1 Octombrie 1922.

Cele constatate nefiind mult diferite de examenul practicat în serviciu, voi semnala numai faptul că fragilitatea globulară persistând aceaş. numărul hematiilor a variat, fiind la primul examen 3.768.000, iar la cel de al treilea 5.280.000. Dupe intrarea sa în spital, în ziua de 13 Noembrie 1922, rezultatul examenului hematologic a fost următorul:

1) Rezistenţa globulară cercetată cu sânge deplazmatizat: hemoliza imiţială (H mi) = 0.84, hemoliza intensă (H ₂) = 0.78, iar hemoliza completă (H ₉) = 0.52; cu sânge total: 0.60 — 0.40.

2) Hemolizinele (auto-şi izo-lizinele) absente.

3) Reacţia Donath-Landsteiner negativă.

4) Auto-aglutinarea hematiilor absentă.

5) Numărul globulelor roşii 4 955.000, iar al globulelor albe 9.375.

6) Cantitatea de hemoglobină (Sahli) 12,45%, iar valoarea globulară = 0.77.

7) Diametrul mijlociu al hematiilor 4 microni, maximum 6 microni şi minimum 3½ microni.

8) Anisocitoză. Hematii granuloase 15% (puse în evidenţă prin albastru de cresyl şi pyronină).

9) Formula leucocitară = polinucleare 64%; eosinofile 1%; mononucleare mari 11%; mononucleare mijlocii 18%; limfocite 5%; *myelocite* 2% *şi normoblaste* 1%.

10) Viscozitatea sângelui (aparatul Hess) = 5.

11) Coagulabilitatea = sânge venos în eprubete 12 minute cu cheag ireţractil; pe lamă în 8 minute.

Zilele următoare şi la interval de o săptămână s'a practicat bolnavului o cuti-reacţie cu tuberculină brută şi una injecţie cu neosalvarsan doza II-a. După ambele fragilitatea globulară nu a variat, nu a existat hipertermie şi nu s'a constatat nici o modificare în volumul splinei şi nici la examenul hematologic. Cuti-reacţia a fost însă local pozitivă.

Explorarea funcţiunilor ficatului s'a cercetat prin diferite metode şi rezultatul obţinut este cel care urmează: urina, în cantitate de 800 cm^3, are densitatea 1026 şi celelalte caractere fizice normale; nu conţine elemente anormale în afară de urobilină în exces. Raportul azoturic $\left(\frac{\text{Az ureic}}{\text{Az total}}\right)$ - 75%; raportul $\frac{\text{Az amoniacal}}{\text{Az total}}$ = 6.4%; urea find 23.57‰ iar amoniacul 1.14‰. (Dozare făcute de către d. Iulius dela laboratorul Medigreceanu).

Proba Colrat (glicozuria alimentară) negativă ca şi proba Roch (ingeştia a 2 miligrame albastru de metylen). A fost de asemeni negativă proba hemoclaziei digestive.

S'a făcut în mai multe rânduri numerotarea globulelor roşii şi albe şi cercetarea fragilităţii globulare la acest bolnav; cifra hematiilor s'a scoborât uneori până la 3.335.000 coicidând cu apariţia unei mai mari cantităţi de urobilină în urină şi o accentuare a coloraţiunei sale icterice însoţită şi de o stare de slăbiciune, dar variaţia fragilităţii globulare a fost de minimă importanţă. Bilirubina dozată odată în ser prin metoda Hymans van den Bergh $^1/_{25.000}$ reacţia fiind indirectă şi lentă.

Bolnavul neacceptând operaţia (splenectomia), a eşit din serviciu pe ziua de 20 Decembrie 1922 fiind reformat.

Anamneza bolnavului, splenomegalia, dar mai ales examenul hematologic care a pus în evidenţă diminuarea excesivă a fragilităţii globulare; apoi lipsa de autoaglutinare a hematiilor, prea mica micşorare a numărului hematiilor, uşoara reacţie mieloidă şi microcitemia impuneau în acest caz diagnosticul formei *congenitale* a icterului hemolitic prin fragilitate globulară.

Se ştie într'adevăr că forma *căştigată* a acestui icter apare între altele la vârsta adultă, este cele mai adeseaori trecătoare, iar examenul hematologic dovedeşte existenţa unei anemii foarte pronunţată însoţită de o puternică reacţie mieloidă; pe dealtă parte fragilitatea globulară în aceste cazuri este puţin pronunţată, iar uneori nu poate să fie pusă în evidenţă decât prin cercetarea ei în urma deplazmatizării sângelui, fapt pus în evidenţă de către Widal şi elevii săi. Cât este vorba de icterul hemolizinic diagnosticul acesta era eliminat nu numai din examenul clinic, dar şi prin lipsa auto-şi izolizinelor cercetate în examenele repetate practicate acestui bolnav. Nu este însă mai puţin adevărat că şi din punct de vedere clinic acest caz ese din comun, prezentând unele particularităţi cari merită să fie relevate.

Aşa, toţi autorii cari s'au ocupat cu studiul acestei forme clinice de icter hemolitic au insistat asupra importantei icterului, care ar fi foarte pronunţat. Dupe expresia lui Chauffard bolnavii ar fi „mai mult icterici decât bolnavi". Or. la intrarea bolnavului nostru în serviciu ceace ne-a atras atenţia a fost splenomegalia, iar coloraţia subicterică, a conjonctivelor, ori uşoara coloraţiune icterică a tegumentului observată numai în unele zile, nu ne-ar fi putut permite diagnosticul în lipsa examenului hematologic. Dar chiar acest ultim examen ar fi putut fi fără de folos în lipsa cercetărei fragilităţei globulare, căci numărul globulelor roşii constatat la primul examen a fost de 4.955.000. Este adevărat că atari cazuri au mai fost semnalate şi Brulé a publicat observaţia unui bolnav la care hiperglobulia coexista cu o fragilitate globulară exagerată. Dar acestea sunt cazuri rare şi cu drept cuvânt ne putem întreba dacă nu cumva sunt rare din cauză că nu sunt cercetate, în acest chip explicându-ne şi penuria cazurilor observate şi publicate în literatura noastră medicală.

Fără îndoială că nu numai din punct de vedere ştiinţific, dar şi din punct de vedere practic diagnosticul formei icterului hemolitic trebueşte stabilit, căci spre deosebire de icterul hemolitic câştigat şi hemolizinic, icterul hemolitic

congenital nu se vindecă niciodată, are un prognostic bun şi publicaţiunile din ultimul timp au făcut să se nască mari speranţe în splenectomie, care dă rezultate mai ales în această formă clinică. Dar acest diagnostic nu va putea fi hotărât în împrejurările de faţă decât în spitale, or în clientela care dispune de mijloace materiale, examenul sângelui fiind întotdeauna necesar.

Preveniţi şi în lipsă de mijloace nu ne-am putea însă gândi la forma congenitală a icterului hemolitic, ori chiar afirma existenţa sa, sprijiniţi pe anamneza bolnavului? Intr'un caz ca acela pe care am avut acaziunea să-l observăm apariţia syndromului din copilărie, ori poate chiar dela naştere, durata sa şi crizele de deglobulizare ivite sub diferite împrejurări şi mai ales enorma hipertrofie a splinei sunt fapte care ne orientează către diagnostic, dar pentru ca acesta depe urmă să fie stabilit cercetarea fragilităii globulare se impune.

S'ar părea că anamneza ar putea fi de folos în atari cazuri, dar Chauffard însuşi, care a izolat forma congenitală a syndromnlui clinic a arătat că termenul nu se aplică întotdeauna evoluţiunei afecţiunii, distingând trei grupe de fapte:

a) icterile cu adevărat congenitale;

b) icterile cari nu apar decât dupe o fază mai mult sau mai puţin prelungită de anemie, însoţită cele mai adeseaori de splenomegalie şi, în sârşit,

c) cazurile în cari icterul este tardiv, se iveşte în plină stare de sănătate aparentă şi fără de anemie pre-icterică.

Acelaş autor contestă apoi acestui icter şi celălalt caracter care i s'a atribuit: acela de a fi o boală familială.

Din declaraţiunea bolnavului nostru rezultă însă că este vorba în acest caz de un icter apărut dela naştere, dar că fiind congenital nu este şi familial. Or, dintre cele 20 observaţiuni clinice personale pe cari Chauffard a putut să le întrunească numai la jumătate dintre bolnavi antecedentele familiale existau.

Este însă şi un alt fapt care merită să fie relevat în observaţiunea noastră. Ca şi în cazul d. d-r C. D. Con-

stantinescu cuti-reacţia la tuberculină şi injecţia dozei II-a de neosalvarsan nu au determinat nici o reacţiune generală. Nu s'a constatat modificarea de volum a splinei şi nici o altă schimbare în rezultatatul anterior obţinut la examenul hematologic; între altele, fragilitatea globulară şi numărul globulelor roşii au rămas neschimbate. Într'un cuvânt metodele preconizate de către Chauffard spre a stabili etiologia syndromului clinic au rămas negative în acest caz.

Este adevărat că bolnavul nostru a prezentat o pleurezie exudativă în copilărie şi este îndeobşte cunoscută natura de cele mai adeseaori tuberculoasă a acestei afecţiuni, dar din declaraţiunile sale mai rezultă că syndromul pe care-l prezintă actualmente a fost anterior pleureziei, căci dăinueşte dela naştere, Pe dealtă parte dacă tatăl său prezintă o aoritä însoţită de hipertensiune arterială, iar mama sa a avut şi două avorturi, aceastea depe urmă s'au ivit în aşa condiţiuni încât puse alături de declaraţiunea tatălui că s'a căsătorit de timpuriu şi n'a suferit de nicio afecţiune venerică, şi bazaţi pe reacţiunea Wassermann, care a fost negativă şi la tatăl şi la fiu -- în speţă bolnavul nostru — nu găsim motive suficiente spre a stabili vre-o relaţie între syndromul constatat şi sifilis.

Chauffard spune că „nu există în medicină patogenie fără ca să nu-şi găsească cazuri refractare". Observaţiunea personală ca şi observaţiunea anterior publicată de către d. d-r C. D. Constantinescu confirmă acest fel de a vedea, răspunzând în acelaş timp desideratului exprimat de acelaş autor care adăoga: „Viitorul singur va face partea care se cuvine celor două infecţiuni cari se găsesc la origina icterului hemolitic congerital: sifilisul şi tuberculoza". Din acest punct de vedere considerată observaţiunea noastră constitueşte dacă nu o contribuţie pozitivă la studiul etiologic al icterului hemolitic congenital, cea de a doua lucrare de control, care infirmă opiniunea exprimată de către distinsul clinician francez,

Printre diferite teorii patogenice ale icterului hemolitic am arătat că, de curând, şi-a făcut drum şi o teorie hepatică,

Era deci interesant să cercetăm la bolnavul nostru prin diferitele metode preconizate şi starea funcţiunilor acestui organ. Coloraţiunea normală a scaunelor cu prezenţa de stercobilină şi săruri biliare şi invers, lipsa de pigmenţi şi săruri biliare în urină precum şi proba pozitivă a hemoconiilor dovedeau că funcţiunea biligenică a ficatului nu este atinsă. Metoda Hymans van den Berg (reacţia diazoică), a arătat însă existenţa unei bilirubinhemii mai pronunţată decât în starea normală ($^1/_{25\,000}$), iar urobilina din urină era adeseaori în exces. Hiperhemoliza explică aceste constatări. Intrucât priveşte *reacţiunea indirectă şi lentă* constatată în cazul nostru prin metoda Van den Bergh, ne mărginim să semnalăm că şi autorii germani o pun pe seama unei distrugeri extra-hepatice a hemoglobinei în icterile hemolitice, spre deosebire de celelalte ictere în cari ei o atribue unor leziuni sau turburări în funcţiunea unuia sau celor doi poli ai celulei ficatului: polul sanguin sau polul biliar.

Funcţiunile: glicogenică, anti-toxică şi proteo-pexică a ficatului au fost deasemeni explorate. In schimb cercetarea funcţiunei proteolitice sau uropoetice ne-a dovedit: existenţa unei amoniurii (0.91 în 24 ore, în loc de 0.40—0.70), cu raportul $\frac{\text{Az amoniacal}}{\text{Az total}} = 6.4\%$ în loc de $2-5\%$; pe de altă parte raportul azoturic $\frac{\text{Az ureic}}{\text{Az total}} = 75\%$ în loc de $80-86\%$ or mai mare într'un regim cu alimentaţia carnată pe care bolnavul nostru o avea chiar în cantitate mai mare din cauză că era debil şi voia să se îngraşe. Ori, şi în insuficienţele hepatice grave acest raport variază între 70—80%.

Semnalăm apoi că şi funcţiunea hematică a ficatului a fost deasemeni atinsă şi fără de a cerceta rolul acestui organ în menţinerea integrităţii globulelor roşii, vom atrage atenţiunea asupra lipsei de retracţie a chiagului constatată, datorită fie micşorărei *numărului* hematoblaştilor — că această diminuare este consecutivă trombopeniei (Frank) ori lipsei de trombocitoliză (Kaznelson) — fie că în număr normal, *calitatea* hematoblaştilor este în cauză (trombastenia, Glanzmann). De fapt însă în cazul personal rolul

ficatului şi al splinei nu puteau fi disociate. Ori, alteraţiunei ambelor organe se atribue de către unii iretractilitatea cheagului, alături de aceia cari cred că este vorba de o afecţiune a măduvei oaselor, care atinge în acelaş timp eritroblastele primitive şi megakariocitele.

In rezumat, explorarea funcţiunilor ficatului a pus în evidenţă în cazul nostru o insuficienţă parţială a acestui organ. Este această insuficienţă primitivă, ori secundară icterului hemolitic sau infecţiunilor pe care le găsim în trecutul apropiat sau îndepărtat al acestui bolnav? Ne mărginim să semnalăm faptul şi aceasta cu atât mai mare cuvânt cu cât se ştie că se discută în momentul de faţă patogenia icterului hemolitic, atribuindu-se ficatului pe baza numai a unor fapte experimentale un rol nebănuit încă.

CONCLUZIUNI

1) Alături de cazurile de icter hemolitic congenital, cari corespund descrierii clasice, se întâlnesc altele în cari simptomele clinice fundamentale lipsesc, ori apar numai sub influenţa a diferite împrejurări.

Examenul hematologic este întotdeauna necesar pentru stabilirea diagnosticului clinic, iar caracterul congenital sau familial al acestei forme de icter hemolitic nu este constant.

2) Etiologia icterului hemolitic congenital nu este încă bine determinată; chiar dacă vom acorda reacţiei la tuberculină şi în urma injecţiei cu neosalvarsan importanţa atribuită de către Chauffard, aceste metode nu dovedesc natura sifilitică or tuberculoasă a sindromului decât în unele cazuri şi atunci când numitele reacţiuni au fost bine stabilite.

3) Patogenia icterului hemolitic continuă încă să fie mult discutată, teoria hiperhemolizei primitive splenice făcând cei mai numeroşi adepţi; teoria hepatică, bazată numai pe cercetări experimentale, nu-şi poate găsi sprijin în observaţiunea prezentată din cauza infecţiunilor multiple din trecutul bolnavului şi a valoarei relative a diferitelor procedee întrebuinţate pentru explorarea funcţiunilor ficatului.

4) Recunoaşterea icterului hemolitic congenital nu are numai o importanţă teoretică, dar şi una practică, căci serveşte la stabilirea prognosticului şi dă indicaţiuni privitoare la tratament. Din punct de vedere medico-militar recunoaşterea acestei forme clinice prezintă de asemeni un deosebit interes, căci impune din capul locului incompatibilitatea cu serviciul militar. Introducerea acestui syndrom printre cauzele cari necesită scutirea sau reforma este o inovaţie fericită şi dovedeşte tot mai mult necesitatea aplicării noţiunilor ştiinţifice în domeniul practicei medicale.

Văzută şi bună de imprimat,

Preşedintele tezei

(ss) **Profesor D-r D. IONESCU.**

Decanul Facultăţii,

(ss) **Prof. D-r TOMA IONESCU.**

BIBLIOGRAFIE

Brulé : Les Ictères. Paris 1921.

Castaigne = Les ictères hémolytiques avec siderose pigmentaire du foi. soc. méd d hôp de Paris 1907.

Chauffard : Pathogenie de l'ictère congénital de l'adulte Semaine méd 1907.

Chauffard : Pathogénie de l'ictère hémolytique congénitale. Anal de méd No. 1 1914.

Chauffard et Fissinger : Ictère congénital hémolytique avec lesions globulaires soc. méd d. hôp de Paris 1907.

Chauffard et Troisier: Rèsistance globulaire. In : Weimberg, Traite du Sang T. I. Paris 1913.

Constantinescu D. C. : Asupra unui caz de icter hemolitic congenital. Revista Ştiinţelor Medicale No. 2—3—4 — 1916.

De Beurmann, Bith et Cain : Un cas d'ictère hemolytique syphilitique. Bull et mèm soc. hôp. 2 Dec 1910.

Eppinger Hans : Die hepato-lienalen Erkrankungen Berlin 1920.

Fournier: Ictère infecţieux chronique spelénomegalique chez un hérédo syphilitique Presse Medicale 1911.

Gilbert et Chabrol: Sur la pathogénie des ictères par hyperhémolize Compt rend. soc. biol. 22 Juillet 1911.

Gaudy et Brulé : L'ictère hemolytique congénital Bull de la soc méd des hôp 1909.

Hayem : Nouvele contribution a l'étude de l'ictère infectieux chronique spénomegalique. Bul de la soc. méd d hôp 1908.

Louis Bory : Les déstruction cellulaire. Paris 1922.

Kindberg et Cain : Recherches sur le pouvoir hémolytique de la rate. humaine Compt. rend soc biol 1912 vol 1 pag. 860.

M. Moose : Pathologie und Therapie des hämolytischen Ikterus Berlin 1921.

Oettinger : Sur un cas d'ictère d'origine hemolitique non congenital Bull de la soc mèd d hôp d Paris 1908.

Troisier : Ictères hèmolytiques avec polyglobulie Bull soc Biol 27 Mai 1911.

Vaquez et Ribierre : De la resistance du sang au cours de l'ictère soc de Biol 1902.

Vaquez et Giroux : Ictère chronique acholurique splênomégalique soc méd des hôp de Paris 1907.

Widal, Abrami et Brulé : Les ictères d'origine hemolytique Arch. Malad du coeur 1908 p 222.

Widal, Abrami et Brulé : A propos des rapports entre la fragilité globulaire, l'anemie et la polyglobulie : Bull. soc. méd. des hôp 11 Octombre 1912.

Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg : Ictère grave d'origine hémolytique dû au Bacillus perfringens. Bull. soc. méd des hôp 10 Nov. 1911.

Widal et Philibert : La fragilité globulaire ches certains icteriques congénitaux. Gaz. d. hôp 1907.

Widal et Ravaut : Ictère chronique acholurique congénitale soc méd d hôp d Paris 1902.

Widal, Abrami et Brulé : Pluralité d'origine des ictères hémolitiques soc méd des hôp de Paris 1907.

Widal Abrami et Brulé : Retrocession des symptomes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. Bull soc méd des hôp 9 Juillet 1909.

TIPOGRAFIA Instalaţie Modernă cu Electricitate.
Incontinuă înzestrată cu Caractere noi de Literă.
Execută cu mult gust tot ce depinde de branşa sa ca;
REGISTRE DE ORICE FORMAT, BROŞURI, TEZE, DIPLOME, FACTURI, SCRISORI COMERCIALE, INVITAŢI DE BOTEZ, NUNTĂ ŞI DOLIU, ZIARE, AFIŞE ETC., STATUTE şi LIBRETE PENTRU ORICE BANCĂ
Cum şi diferite imprimate pentru orice autoritate, cu preţuri absolut convenabile.
LEGATORIA de CARŢI *ATELIER SPECIAL*
ASORTAT CU:
Maşini şi Materiale solide
Execută cu îngrijire orice
LUCRĂRI DE LUX
Specialitate în încadrarea
TABLOURILOR